

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ, ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Люд А.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Несмотря на сохраняющуюся с 50-х годов прошлого столетия тенденцию к снижению заболеваемости раком желудка, в структуре онкологической смертности он по-прежнему занимает второе место и вместе с раком пищевода ежегодно приводит к смерти 1 млн. 100 тысяч людей во всем мире (4). В последние три десятилетия отмечена тенденция к росту заболеваемости раком проксимальных отделов желудка на фоне снижения частоты локализации процесса в дистальных отделах.

На ранних стадиях рак желудка излечивается путем радикальной гастрэктомии. Однако, даже после выполнения радикальной операции 60-80% больных умирают от рецидива заболевания, от перитонеальных или отдаленных метастазов, что обусловлено запущенностью заболевания на момент постановки диагноза. В связи с этим 5-летняя выживаемость при раке желудка составляет всего 5-15%.

Химиотерапия является единственным методом лечения неоперабельного, местно-распространенного или метастатического рака желудка. Выбор целого ряда схем химиотерапии основывается на их интуитивном подборе без достаточного учета объективных показателей прогноза заболевания, молекулярно-генетических особенностей опухоли.

Успехи молекулярной биологии преобразовали клиническую онкологию, особенно в разделах, касающихся предупреждения, диагностики и лечения рака. Онкогены и гены-супрессоры, ростовые факторы и их рецепторы, молекулы адгезии и регуляторы ангиогенеза характеризуют быстроту роста опухоли, способность к инвазии и метастазированию, устойчивость к химиопрепаратам, дают информацию о клиническом течении злокачественного процесса и предсказывают чувствительность к химиотерапии конкретного новообразования. На сегодняшний день известно более 100 белков и их генов, изменения в которых ассоциированы с ростом злокачественных клеток. Такие нарушения, определяемые в опухолевой ткани, и получили название молекулярно-биологических

(молекулярных) маркеров опухоли. Они участвуют в регуляции клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки, морфогенетических реакций клетки.

В настоящее время режимы химиотерапии с включением препаратов платины, в частности, цисплатин, относятся к стандарту лечения местно-распространенного и метастатического рака желудка. В связи с этим большой интерес вызывает изучение молекулярно-биологических маркеров чувствительности и понимание механизмов резистентности к препаратам этой группы.

Гены семейства ERCC (excision cross-complementing gene) участвуют в восстановлении повреждений ДНК, индуцируемых алкилирующими агентами (Цисплатин), путем эксцизионной репарации нуклеотидов. Ген ERCC-1 кодирует белок, состоящий из 297 аминокислот. Белок ERCC-1 является частью функционального комплекса, включающего белки ERCC-4, ERCC-11 и XPR, которые участвуют как в процессе эксцизионной репарации нуклеотидов, так и в процессе рекомбинантного восстановления.

Высказано предположение, что ERCC-1, репарируя повреждения ДНК, может обеспечивать резистентность к химиопрепаратам, вызывающим гибель опухолевых клеток за счет повреждения ДНК (5). Исследования *in vitro* показали зависимость между уровнем ферментов восстановления ДНК в опухоли и устойчивостью к цисплатин-содержащей химиотерапии: низкий уровень ERCC-1 коррелировал с высокой чувствительностью к цисплатину.

В настоящее время активно изучается экспрессия и прогностическая роль ERCC-1 в опухолях различных локализаций. На сегодняшний день получены результаты крупных международных исследований, в которых показана зависимость экспрессии ERCC-1 с выживаемостью и чувствительностью к химиотерапии с включением препаратов платины у больных раком толстой кишки, пищевода, мочевого пузыря, яичников и немелкоклеточным раком легкого. Например, при распространенном немелкоклеточном раке легкого в группе больных с низким уровнем экспрессии ERCC-1 выживаемость была значительно выше в сравнении с группой с высоким уровнем экспрессии ($p=0.005$).

В группе больных раком желудка гиперэкспрессия ERCC-1 встречается у 70% больных. У пациентов с диссеминированным раком желудка с низкой экспрессией отмечено увеличение общей выживаемости ($p=0.0396$) и эффективность химиотерапии с включением препаратов платины (цисплатин, оксалиплатин)

($p=0.045$). Эти данные подтверждаются в многочисленных исследованиях, в которых изучалась не только экспрессия белка, но и амплификация гена ERCC-1.

В работах Lee J (2005) и Napieralski R (2005) получены противоречивые данные, не подтверждающие прогностической роли ERCC-1 (2, 3).

Таким образом, данные о корреляции экспрессии ERCC-1 с прогнозом болезни и чувствительностью к химиотерапии с использованием препаратов платины противоречивы.

На фоне значительного роста заболеваемости раком проксимальных отделов желудка, кардиоэзофагеальной зоны и аденокарциномы дистального отдела пищевода (карцинома Барретта) большой интерес представляет изучение прогностической значимости ERCC-1 у больных этой группы.

В 2005 году были опубликованы результаты исследования Langer R., в котором экспрессия ERCC-1 не коррелировала с выживаемостью и чувствительностью к неoadъювантной химиотерапии у больных местно-распространенной аденокарциномой пищевода (карцинома Барретта), получавших химиотерапию в комбинации с Цисплатином (1). Однако недостаточное количество исследований не позволяет сделать выводы и предполагает дальнейшее пристальное изучение прогностической значимости ERCC-1 у больных этой группы.

Литература:

1. Langer R, Specht K. Association of Pretherapeutic Expression of Chemotherapy-Related Genes with Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Barrett Carcinoma. Clin Cancer Res 2005; 11(20) October 15, 2005.
2. Lee J et al. ERCC expression is not a predictor for estimating outcomes of patients treated with cisplatin as an adjuvant therapy in curatively resected gastric cancer. Proc Amer Assoc Cancer Res, Volume 46, 2005. Abstract 1496
3. Napieralski R, Ott K, Kremer M, Specht K, et al: Combined GADD45A and Thymidine Phosphorylase Expression Levels Predict Response and Survival of Neoadjuvant-Treated Gastric Cancer Patients. Clin Cancer Res 2005; pp. 3025-3031. 11(8) April 15, 2005.
4. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2001; 2: 533-543.
5. Reed E, Ormand P, Bohr VA, et al: Expression of the human DNA repair gene ERCC-I relates to cisplatin drug resistance in human ovarian cancer cells. Proceedings of the American Association for Cancer Research vol 30. 1989 (abstr 1940).